

**STENT WITH COLLAGEN**

Publication number: JP10503663 (T)

Publication date: 1998-04-07

Inventor(s):

Applicant(s):






Classification:

- International: A61F2/82; A61F2/06; A61F2/84; A61F2/90; A61L31/10;  
A61M29/00; A61F2/00; A61F2/86; A61F2/88; A61M25/00;  
A61F2/82; A61F2/06; A61L31/06; A61M29/00; A61F2/00;  
A61M25/00; (IPC1-7): A61F2/06; A61M29/00

- European: A61M29/00; A61F2/06P; A61F2/84B; A61F2/90; A61F2/90B;  
A61L31/10

Application number: JP19950528354T 19950426

Priority number(s): WO1995J050147 19950426; US19940235300 19940429;  
US19940350223 19941206**Also published as:**

 JP3766935 (B2)  
 WO9529647 (A2)  
 WO9529647 (A3)  
 US2007135906 (A1)  
 US5693085 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 10503663 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9529647 (A2)

Collagen applied to a vascular stent for increasing the biocompatibility of the stent on implantation and method of treatment.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 M 29/00

A 6 1 M 29/00

/ A 6 1 F 2/06

A 6 1 F 2/06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁)

(21) 出願番号 特願平7-528354

(86) (22) 出願日 平成7年(1995) 4月26日

(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996) 10月29日

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 5 / 0 5 1 4 7

(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 2 9 6 4 7

(87) 国際公開日 平成7年(1995) 11月9日

(31) 優先権主張番号 0 8 / 2 3 5 , 3 0 0

(32) 優先日 1994年4月29日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(31) 優先権主張番号 0 8 / 3 5 0 , 2 2 3

(32) 優先日 1994年12月6日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 シメッド ライフ システムズ, インコーポレーテッド

アメリカ合衆国, ミネソタ 55311-1566,  
メープル グループ, ワン シメッド プ  
レイス (番地表示なし)

(72) 発明者 バージ, アンドリュウ ダブリュ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55406, ミ  
ネアポリス, 28ス アヴェニュー サウス  
4040

(72) 発明者 バセミ, ボール ジェイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55356, ロン  
グ レイク, タマラック ドライブ 2310

(74) 代理人 弁理士 専 経夫 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コラーゲンを有するステント

(57) 【要約】

移植におけるステントの生物適合性を増大させるために  
血管ステントに適用されるコラーゲン及び処理方法。

## 【特許請求の範囲】

1. 組み合わせ器具であって、支持フレーム構造とコラーゲン材料の被覆スリーブとからなる血管プロテーゼ。
2. 支持フレーム構造がステントである請求項1記載の組み合わせ器具。
3. コラーゲン材料がシート形状であり且つコラーゲンの延伸性がステントの長手寸法に対して偏りを有するように、ステントの長手寸法に対して配向されている請求項2記載の組み合わせ器具。
4. コラーゲン材料がステントの内側及び外側を被覆している請求項2記載の組み合わせ器具。
5. コラーゲンが外側スリーブ及び内側スリーブの形状である請求項4記載の血管プロテーゼ。
6. コラーゲン材料がコラーゲン自体からなる請求項1記載の組み合わせ器具。
7. コラーゲン材料が支持体上のコラーゲンからなる請求項1記載の組み合わせ器具。
8. 支持体が織布からなる請求項7記載の組み合わせ器具。
9. フレーム構造が固定直径のステントである請求項1記載の組み合わせ器具。
10. フレーム構造が可変直径のステントである請求項1記載の組み合わせ器具。
11. ステントが自己拡張型である請求項10記載の組み合わせ器具。
12. スリーブが弾性を有する請求項1記載の組み合わせ器具。
13. スリーブが少なくとも移植前にはフレーム構造に対して大きく寸法決められている請求項1記載の組み合わせ器具。
14. 組み合わせ器具であって、ステントと血管壁との間に配置されるコラーゲン材料の層を有する移植血管ステント。
15. コラーゲン材料がステントを覆うスリーブの形状である請求項14記載の組み合わせ器具。
16. コラーゲンが添加剤を含む請求項1記載の組み合わせ器具。

17. 添加剤が<sup>4</sup>ヘパリンである請求項16記載の組み合わせ器具。
18. 組み合わせ器具であって、コラーゲン材料で被覆されたステント。
19. 組み合わせ器具であって、コラーゲン材料中に埋封されたステント。
20. コラーゲン材料が、尿管の内壁と移植プロテーゼとの間に挟持させるために、尿管の内壁に置かれる尿管の内壁の処理方法。
21. コラーゲンが薬剤を含む請求項20記載の処理方法。
22. 組み合わせ器具であって、通常、円筒状の支持ス

テントと管腔ライナーとからなる血管プロテーゼ。

23. 管腔ライナーがコラーゲンからなる請求項22記載の組み合わせ器具。
24. コラーゲン材料がシート形状であり且つコラーゲンの延伸性が<sup>5</sup>ステントの長手寸法に対して偏りを有するように、ステントの長手寸法に対して配向されている請求項23記載の組み合わせ器具。
25. コラーゲン材料が二層配置からなる請求項22記載の組み合わせ器具。
26. 二層のうちの一層が<sup>6</sup>ポリマー状材料である請求項25記載の組み合わせ器具。
27. ステントが固定直径のステントである請求項22記載の組み合わせ器具。
28. ステントが可変直径のステントである請求項22記載の組み合わせ器具。
29. ステントが自己拡張型ステントである請求項28記載の組み合わせ器具。
30. 管腔ライナーが<sup>7</sup>、ステントの両端と重複する何れかの端部にカフを有する請求項22記載の組み合わせ器具。
31. コラーゲンが添加剤を含む請求項22記載の組み合わせ器具。
32. 添加剤が<sup>4</sup>ヘパリンである請求項31記載の組み合わせ器具。
33. ステントが壁開口部を有し且つ管腔ライナーが<sup>8</sup>穿

孔されている請求項22記載の組み合わせ器具。

34. 貫通孔が直径約10～60ミクロンである請求項33記載の組み合わせ器具。
35. 二層ライナーがコラーゲン材料少なくとも二種からなる請求項26記載の

組み合わせ器具。

36. コラーゲン材料がI型層及びIV型層を含む請求項35記載の組み合わせ器具。

37. IV型がSISである請求項36記載の組み合わせ器具。

38. IV型が最深部層であり且つI型層が薬剤を含む請求項37記載の組み合わせ器具。

39. スtentの外側にI型及びIV型のコラーゲン材料の多層配置を含む請求項1記載の組み合わせ器具。

40. IV型が最外部層である請求項39記載の組み合わせ器具。

41. IV型がSISである請求項40記載の組み合わせ器具。

42. Stentの外側にSISコラーゲン材料を含む請求項22記載の組み合わせ器具。

43. 組み合わせ器具であって、支持フレーム構造とSISコラーゲン材料の内層及び外層とからなる血管プロテーゼ。

44. 組み合わせ器具であって、コラーゲン材料で被覆された支持フレーム構造と該支持フレーム構造を覆うコラーゲンスリーブとからなる血管プロテーゼ。

45. 組み合わせ器具であって、支持フレーム構造と該支持フレーム構造の表面の少なくとも一部を覆うコラーゲン材料とからなる血管プロテーゼ。

46. 支持フレーム構造が半拡張型Stentとからなる請求項45記載の組み合わせ器具。

47. 組み合わせ器具であって、Stent上にコラーゲン被膜を有する支持フレーム構造とStentの外側のコラーゲンスリーブとからなる血管プロテーゼ。

48. コラーゲンスリーブがSISであり且つコラーゲン被膜がI型又はIV型である請求項47記載の組み合わせ器具。

49. 開口フレーム構造を覆うコラーゲン被膜を含む開口フレーム構造とからなるStent。

50. 開口フレーム構造がコラーゲンで被覆された相互接続ストラットのネットワークとからなる請求項49記載のStent。

5 1. 開口フレーム構造がワイヤーネットワークからなり、該ワイヤーがコラーゲンで被覆されている請求項4 9記載のステント。

5 2. 通常、コラーゲン材料で被覆された円筒状のボディを含み且つコラーゲン材料の被覆スリーブを有するステント。

5 3. コラーゲン被膜がIV型及びI型からなる群から選択される請求項5 2記載のステント。

5 4. コラーゲンスリーブがIV型からなる請求項5 3記

載のステント。

5 5. 電着による金属表面へのコラーゲン被膜の付着方法。

5 6. 金属表面がアノード／カソード・パリ(anode/cathode pari)におけるカソードとして機能し且つコラーゲンを含む水性電解質溶液に浸漬され、次いで金属表面上への溶液からのコラーゲンの電着を十分に維持するために、アノードとカソードとの間に電位が印加される請求項5 5記載の方法。

5 7. カソードがステントである請求項5 6記載の方法。

5 8. 電位が約3ボルトである請求項5 6記載の方法。

5 9. 溶液が酢酸と水とからなる請求項5 6記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****コラーゲンを有するステント**関連出願に関する相互参照

本願は、1994年12月6日に出願された出願通し番号08/350223の部分継続出願であり、前記出願は、1994年4月29日に出願された出願通し番号08/235300の部分継続出願であり、これに関する記載は、参照として本文中に記載されている。

発明の背景

本発明は、コラーゲン材料との組み合わせによる改良された生体適合性を有する血管プロテーゼ及び更に特別にはステントに関するものである。このような組み合わせ器具は、血管壁を保護し且つ血管束内のステントに対して非トロンボゲンのクッションを形成する内血管ステントを提供する。

本発明は、コラーゲンライナー材料と組み合わせられたステントにも関するものである。このような組み合わせ器具は、内腔ステント（これは、管内壁に結合し、そして血管への適用の場合には、非トロンボゲンの表面を形成し並びに内皮細胞を成長させ、並びに何れかの用途における治療剤のための受容体又は接合点を与える）を提供する。

本発明は、前述の器具の両方の組み合わせ器具にも関するものである。

広義には、本発明は、コラーゲン材料の外側被膜及び／又はコラーゲン材料の管内ライナーを伴うステントに関するものである。本発明は、ステントを使用することにより、血管又は同種のものの内部にライナーとしてコラーゲンを適用する方法にも関するものである。

ステントは通常、構造が管状であり、開口端を有し、そして、通常は非拡張性の挿入直径と拡張性の移植直径との間で放射状拡張性である。このような血管内移植は、人間及び動物における血管開通性の保持のために行われる。

ステントは代表的には、機械的な管内外法(transluminal procedure)により配置又は移植される。ステントを移植するための一つの慣用法においては、最初にバルーンカテーテルを用いて血管面積を広げ、次いでプレースメントカテーテル

の手段により、血管の処置部位を架橋する位置にステントを置く。

従来の特許は、ステントの構造及びデザイン並びに血管内にステントを配置するための器具に関するものである。通常、例えば、前記特許は、延伸された円筒状のステントを動脈瘤、狭窄又は同種のものの領域に配置する技術を開示している。ステントは、カテーテル補助で挿入された後、移植構造において、必要に応じて拡張する。

とりわけ、1988年3月29日に出願されたパルマズ(Palmaz)によるアメリカ合衆国特許第4733665号明細書には、カテーテル補助での移植のための多数の

ステント構造が開示されている。前記カテーテルは、好ましくはカテーテルの平坦でない部位に、ステントを固定し且つ保持するための手段を含む。前記ステントは、血管内にそれを配置し且つ監視モニターでその位置を監視することにより、移植される。一旦、前記ステントが好ましく配置されれば、前記カテーテルは拡張され、次いで前記ステントはカテーテル本体から分離される。前記カテーテルは次いで、血管内に前記ステントを放置して、目的物から引き抜かれてよい。1990年8月21日に出願されたサヴィン(Savin)他によるアメリカ合衆国特許第4950227号明細書にも、同様の記載がある。

別の同様なアメリカ合衆国特許第5019090号明細書には、血管内にステントを配置するために収縮されたバルーンカテーテルを使用するステントを移植するための一般的な円筒状ステント及び移植のための技術が開示されている。一旦、前記ステントが好ましく配置された場合には、バルーンは血管の内壁ライニングに対してステントを加圧するために膨張される。前記バルーンは次いで、前記ステントをその場所に残して、収縮され且つ引き抜かれる。

ドッター(Dotter)による特許(1985年3月12日に出願されたアメリカ合衆国特許第4503569号明細書)には、温度変化に伴って移植構造を拡張するスプリングステントが開示されている。前記スプリングステ

ントは、コイル状に配向されて移植され、次いで、ステントを形成する形状記憶

合金の特性に応じて、スプリングを拡張させるために加熱される。同様に、1985年4月23日に出願されたバルコ(Balko)他のアメリカ合衆国特許第4512338号明細書には、形状記憶合金ステント及びその移植方法が開示され、そして、他の種類の自己拡張性ステントの使用は従来技術で知られている。

本発明のステントの移植及び拡張は、従来技術で既に知られており且つ図1ないし図6のステントで実施されていることと同様である。1993年3月23日に出願されたシャッツ(Schatz)他のアメリカ合衆国特許第5195984号明細書には、拡張性ステントのための代表的なバルーン拡張方法が開示されている。この特許は、参照として本文中にその全体が記載されている。前記特許には、カテーテルに接続された拡張性で膨張性を有するカテーテルが記載されている。慣用の方法において、カテーテルとステントとは、移植のために該ステントを拡張することが望ましい体の通路内の所望位置に移植される。透視、及び／又は他の慣用技術を、カテーテルと移植片とが所望位置に移植されることを保証するために使用してよい。次いで、前記ステントは制御下に拡張され、次いでカテーテルの拡張性で膨張性の部分(代表的にはバルーン)を制御下に拡張することにより変形される。この結果、前記ステントは放射状に外側に変形して

体の通路の壁に接触する。この点において、前記カテーテルの拡張性で膨張性の部分は、従来技術で既に知られている如く、慣用の血管形成バルーンであってよい。前記ステントの所望の拡張及び変形が行われた後、血管形成バルーンは減縮され且つ前記カテーテルは前記通路から慣用の方法で除去されてよい。

更に、本発明は、例えば、アメリカ合衆国特許第4732152号及び第4848343号(この両者は、参照として本文中に記載されている)の各明細書に開示されているような自己拡張性ステントにおいても有用である。

上記特許の全ては、本文中に記載されている。

#### 発明の要約

好ましい形状の一つにおいて、金属ステント又は他のステントは、コラーゲン材料の被覆スリーブを伴って血管移植のために移植される。前記ステントが可変直径型である場合には、前記スリーブは、前記ステントが収納又は配置される時

、ステントと血管との間に位置する場所又は他の場所で引き延ばされ得る。ヘパリンのような薬剤又は他の添加剤或いは同種の場合は、ステント配置後の開放のためにコラーゲン材料内に含まれてよい。

他の好ましい形状において、金属ステント又は他のステントは、コラーゲン材料の管内ライナーを伴って血管移植のために移植される。ヘパリン又は同種のもののような薬剤又は他の添加剤は、表面処理のための又はステ

ント配置後の開放のためのコラーゲン材料を含んでいてよい。

また別の好ましい形状において、前記ステントには、内側コラーゲンライナー及び外側コラーゲンライナーの両方が設けられている。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明に基づいて形成されているステントと被覆スリーブとの組み合わせ器具を示す。

図2は、織布支持体を伴うコラーゲンの部分図を示す。

図3は、本発明において有用な別の自己拡張性ステント構造の例を示す。

図4は、本発明において有用な別のステント構造を示す。

図5及び図6は、本発明に基づいて被覆スリーブを備え得る可撓性ステント構造を示す。

図7は、本発明に基づいて、ステントのための内部ライナーと外部スリーブとを含んで形成されている組み合わせ器具を示す図1と同様の図である。

図8は、コラーゲンをステントに成形することによる本発明の製造方法の別の態様を示す図である。

図9は、本発明に基づいて形成されたステントと内部ライナースリーブとの組み合わせ器具を示す。

図10は、模式的且つ部分的な形態における、二層コラーゲン材料を示す。

図11、12、13は、コラーゲン材料の内層及び外

層を有するステントの模式的な長手方向の断面図である。

図14は、別のステント／ライナー配置を示す図である。

図15は、成形によるステント／ライナー配置の形成のための所望技術を示す。

。

図16、17及び18は、ステントに関して偏って配向されているコラーゲンステントのストレッチを模式的に示す。

図19及び20は被覆ステントを示し、図20は図19の断面図である。

#### 好ましい実施態様の詳細な説明

図1の如く、通常10で示される管状金属ステントは、血管移植の目的のために通常14で示されるステント／スリーブ組み合わせ器具を与えるために、通常12で示されるコラーゲン材料の被覆スリーブと一緒に示されている。

ステント10の種類は、代表的には、例えばステンレススチール、ニチノール、超弾性合金及び他の金属のような金属又は適するポリマー材料であり、そして固定直径又は可変直径であってよく、可変直径が一層好ましく、そして従来技術において良く知られている。可変直径型は通常、バルーン拡張性又は自己拡張性の何れかであり、この両者も従来技術において知られている。バルーン拡張性の例は、アメリカ合衆国特許第4733665号、アメリカ合衆国特許第4739762号及びア

メリカ合衆国特許第4776337号の各明細書に記載されており、これらの全ては参照として本文中に記載されている。自己拡張性の例は、本発明の目的のために好ましく、それ故、自己拡張性、特にニチノール製のもの（その例は、アメリカ合衆国特許第4503569号及びアメリカ合衆国特許第4512338号の各明細書に記載されている）も、参照として本文中に記載されている。更に、例えば、有用なステントは、1994年3月19日に出願された継続出願通し番号08/246320に、表題“改良された組織支持器具(Improved Support Devices)”の下に記載されている。この出願も、参照として本文中に記載されている。

幾つかの場合には、通常、ステントは多くの形状を取り得る支持フレーム構造を与える。代表的には、ステントは開口体又は穿孔体であり、そしてストラット

又はワイヤー様構造のネットワークからなる。ステント10はストラットからなる。

図1に示されるコラーゲンスリーブ12は、コラーゲンなど又はそれ自体からなっていてよく、図2に示される如く、12aは支持体12b上に担持されてよく、支持体12bは、公知であり且つ例えばアメリカ合衆国特許第5256418号、第5201764号及び第5197977号の各明細書に開示されているように、ダクロン（商標名：DACRON）製であり、前記特許の全体的内容、特にコラーゲンチューブの形成に関する内容は参照

として本文中に記載されている。支持体12bは織布、編み物又は組み物であってよく、そしてポリエステル、ポリエチレン、ポリウレタン又はPTFEであってもよい。用語“コラーゲン材料”は、本発明のスリーブ要素のための支持又は不支持コラーゲンの両方に関して本文中で使用されている。

本発明の目的のために提供される好ましいコラーゲンは、二層シート様の形状のウシ又はブタI型又はIV型コラーゲン及びそれらの組み合わせからなることが判る。コラーゲンはIII型又は何れかの種々の型の組み合わせから作られてもよい。アメリカ合衆国特許第4837379号；第4902508号；第4950483号；第4956178号；第5106949号；第5110064号；第5256418号；第5275826号；第5281422号及び第5024841号は、本発明において有用なコラーゲン組成物及び生成物に関するものである。従来技術において知られている如く、コラーゲンは種々の材料組織から抽出されてよく、そしてシート又はチューブに再形成され、次いでステント上で乾燥される。通常、これらのシート又はチューブの厚さは、約5ないし200ミクロンの範囲であろう。提供される好ましいコラーゲンの一つは、更に下記本文中に記載された如く、二層SISを提供するために、アメリカ合衆国特許第5275826号明細書に記載された如く被覆されたアメリカ

合衆国特許第4902508号明細書に開示されたコラーゲンである。別の好ま

しいコラーゲンは、アメリカ合衆国特許第5256418号明細書に“コラーゲン構造体”として記載されたコラーゲン（特に前記特許においては、透過性構造体もコラーゲンである）である。

血管壁の細胞は、細胞外マトリックスを形成する幾つかの種類の高分子を合成し且つ分泌する。このマトリックスの成分は、フィルム、チューブ又は多層シート又は他の構成体を形成するために合成的に構成され得る幾つかの大きな蛋白質からなる。これらの生物学的成分の中でも、コラーゲンは幾つかの種類〔エラスチン、グリコサミノグリカン（GAGs）、フィブロネクチン及びラミニン〕からなる。コラーゲンは、分子量約300000の三種の鎖状グリコ蛋白質である。エラスチンは不溶性の非極性アミノ酸を多く含む架橋蛋白質である。GAGsは、種々の負電荷を有し、数千ないし数百万の範囲の種々の分子量を有する直鎖状のポリサッカライドである。GAGsに包含されるものは、ヘパリン及びヘパリンスルフェート、デルマチンスルフェート及びコンドロイチンスルフェートである。フィブロネクチンは、多くの細胞種のための基剤として及び細胞-細胞相互作用において機能する分子量440000の2-鎖接合性グリコ蛋白質である。ラミニンは、分子量約850000の2-鎖グリコ蛋白質であり、そして細胞-細胞相互作用のための基膜メンブレンとして機

能する。これらの高分子の各々は、コンポジットを形成するために、多数の組み合わせ物において混合されてよい。これらは全て、特定の機能を与え且つ通常の修復条件下で血液に晒される天然材料である。それ故、ステントのための被覆スリーブがこれらの高分子から作られ且つ本発明の過程で使用される場合には、血管の修復は、同様の器具が合成ポリマー、例えば、ポリエチレン、ポリテフタレート又はポリウレタンから構成される場合よりも、一層自然に進行するであろうということが予想される。このような材料も、一般的に“コラーゲン”として本文中に記載されている。本文中の用語“コラーゲン”はそれ故、コラーゲンとして知られる特定の種類の高分子を表わすのみならず、コラーゲン（例えば、ラミニン、ケラチン、グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、純粋な炭水化物、フィブリン、フィブロネクチン、ヒアルロン酸又は同種のもの）を有するメン

ブレンを通常又は天然に形成する天然材料、並びに、アルブミン、グロブリン、及び他の血液ウシプロテインを包含する、フィルムに形成し得る、コラーゲンとの接触を行う他の天然材料を表わす。上記材料の何れかの組み合わせから作られた管状フィルムは、純粋なコラーゲンの管状フィルムと実質的に同一の目的を与えるであろう。

上記の異なるメンブレン成分に伴う血液の相互作用は、血液導管の修復における連続反応を決定する。初期血栓形成付着及び血小板の活性化及び内部弾性薄膜に対する

損傷のような内膜の過形成に関する初期の事柄は、前記の事柄に含まれる。前記の事柄は修復過程の自然の成分である。通常、前記の事柄は、激しい外傷の場合以外は血液の流動条件を妨げない。ミクロトロンビは定常的に生成し且つ血管表面上に散るので、その結果、ミクロトロンビは、前記トロンビの連続的な消散反応が自然に且つ控え目に進行し得るように血栓形成を行うために慣用の材料からなるステント又はグラフト被膜を形成するために好都合であろう。保護層を形成する前記高分子成分から作られたスリーブ又はライナーは、ステントと共に使用された場合に、好都合であろう。切開された組織を支持するための人工壁に機械的安定性を与えるであろう金属又はポリマー状ステントは、コラーゲンからなるスリーブを保持するために使用してもよい。

それにもかかわらず、血栓形成又は痙攣に起因する血管閉塞の場合に天然成分が激しく且つ予想外の応答を引き出し得るようには、如何なるものも体内で形成せず、そして、器具のそれ自体の挿入の作用による血管への損傷は血管表面に対して激しく且つ過度に有害であるので、前記事柄に対して保護することが賢明である。上記の材料は、約5ないし数百マイクロンの範囲の厚さを有し親水性又は疎水性となるように扱われることが可能である。それらは水溶性、不溶性及び種々の性質を有するように作られてよい。それらは種々の親水性及び多孔性の領域を有するように構成されてもよい。多孔性制御は良く知

られている。

このように、前記材料から構成されたステントスリーブ又はライナーは、医薬又は同種のもののための受容体として使用することができる。凝結に対して保護するためのヘパリン又はヒルジンのような親水性薬剤、或いはプロスタグランジン又はアスピリン及びビタミンEのような疎水性薬剤は、血小板活性化に対する保護のために使用され得る。ビタミンE及び他の抗酸化剤、例えばアスコルビン酸ナトリウム、フェンダイ(phendie)、カルバゾール及びトコトリエノールは、酸化に対する保護のために使用され得る。最も好ましくは、コラーゲン材料は、ステントの配置後に放出するために、公知方法でコラーゲンに配合され得る薬剤材料、例えばヘパリンの一定量を含むであろう。通常、薬剤材料は公知の抗血栓剤抗バクテリア剤及び／又は抗微生物剤、抗菌剤及び同種のものを含んでよい。

スリーブ又はシートの形成過程の間、種々の成分は、乾燥に先立って溶液に添加されてよく、又は、本器具の形成後別々に添加されてよい。ヘパリンは、アスピリンの場合と同様に、形成溶液に直接添加してよい。ペンザルコニウムヘパリン（一層疎水性のヘパリンの変性体）は、形成された器具又はアルコール溶液からのフィルムに塗布するために使用してよい。プロスタグランジンPGI2又はPGE2は、水性基剤から形成されたコラーゲンスリーブ上に、プロパノール又はプロパノール／メチレ

ンクロリドの溶液から添加されてよい。ビタミンEは、クロロホルムのような一層小さな極性溶液からさえも添加されてよい。RGDペプチド、トロンボモジュリン、TPA（組織プラスミノゲン活性化剤）及びウロキナーゼは、添加し得る生物活性蛋白質の例である。遺伝子治療剤、例えば抗血小板フラグメント及び抗体フラグメント（例えばGB2B3A）も含まれてよい。他の薬剤も同様に添加されてよい。用語“薬剤”は、前記添加剤を包含するものとして、本文中で使用される。

ビタミンEは公知の抗酸化剤である。ビタミンEはポリマー中で且つ薬剤として使用される。ビタミンEは多目的用の生物分解性ステント中でも使用してよい。伝達すべき熱又は光としてエネルギーの幾つかの形態を必要とする前記ポリマー状型のステントにおいては、エネルギー源により生じる望まない酸化に対して

、ステントはその中にあるポリマーを保護するために役立つであろう。更に、組織損傷は、マクロファージ及びニュートロフィルの如く細胞成分から生じ酸化により起こるので、ビタミンEは、組織が移植器具から浸出した場合に、組織を保護するために役立つ。ビタミンEは、フィルムをプレスする場合の抽出又は熱生成の間、ポリマーを保護するためにも役立つであろう。ビタミンEは、他の非FDA認可材料を使用する代わりに前記材料を可塑化するためにも役立つであろう。それ故、幾つかの目的のために本発明においてステント又はコラーゲン材料と組み合わせ

てビタミンEを使用し得るということが判る。

天然成分から作られたコラーゲンスリーブの使用の主な結果は、内皮の細胞成長は、本質的に損傷を受けず且つ均一であり、そして血液に対する組織弁状片及び壊疽又は閥節硬化組織の暴露を保護する天然基材上で起こるであろうということである。この点において、前記スリーブは生物学的保護を与える。

金属ステントは、拡張の際に、時々組織に物理的損傷を与えることが知られている。生体材料から作られたスリーブは、ステントを構成するために使用された金属又はポリマーに比べて、自然の柔らかさを有している。コラーゲンからなるスリーブは、十分な厚さ及び耐久性を有して作られてよく、その結果、前記スリーブは、何れかの金属ステントのストラット又は他の要素により、残っている健康な内皮及び内部弾性基板に生じる如何なる損傷も阻止するか又は最小に減少するであろう。前記スリーブの多孔性は、血液から下の残存組織への拡散を行い得る。この観点から、前記スリーブによる生物学的組織保護及び与えられた物理的保護の利点が付加される。

本文中に記載された如く、生物学的及び物理的利点の両方は、ダクロン（商標名：Dacron）又はPTFEの場合には、合成スリーブにより提供され得ない。

固定直径ステントの場合には、スリーブは血管部位の各々に対して隣接するよりもむしろ、ステントに固定されていてよい。しかしながら、可変直径ステントの場合

には、幾分か弾性的であるスリーブは、圧縮されたステントに被着し、次いで該ステントの拡張につれて引き延ばされるか、又は、前記スリーブは、如何なる付加的な応力も無しに拡張につれて膨張するステントを取納ために、比較的ゆとりを持って被着してよい。或いは又、そして最も好ましくは、前記ステントは少しの間拡張されそして前記コラーゲンはその上に配置されてよい。前記コラーゲンは次いで水和され且つ前記ステントはその非拡張構造に収縮され得る。次いで、前記コラーゲンは脱水され且つ前記コラーゲンは前記ステントに強固に被着する。

スリーブ又はライナーは、コラーゲンの架橋密度を変えることにより、一層弾性的に形成されていてよい。この事は、種々の方法で実施することができる。コラーゲンスリーブは、非常に低い架橋密度を有するように製造されてよい。架橋密度は、種々の方法で増加されてよく、脱水、放射線暴露及び加熱は前記方法の幾つかの例である。コラーゲンと反応する化学薬剤、例えば、短鎖ジアルデヒド又はホルムアルデヒドは、前記コラーゲンを架橋するために用い得る。前述の方法の回避は、非架橋構造を保証し、そして幾分か弾性的な材料を与える。適する試薬を用いる架橋は、コラーゲンスリーブの弾性も増強することができる。このような試薬は、長鎖二官能性分子C12、及び高級な、例えば、ポリエーテル又は脂肪族ジアルデヒド、活性化ジエステル例えばN-ヒドロキ

シコハク酸イミド及び二酸クロリドである。これらの活性エステルは、コラーゲン鎖上に存在するアミンと反応し、それ故、コラーゲン鎖に、崩壊及び剪断することの無い拡張を可能にする可挽性結合を与える。更に、アミド、内側鎖、可逆性アミド形成として保護されたアミン官能性（これらは、脱水により生じる）を有することが阻止される。

種々のステント型が、本発明で使用され得る。幾つかの例は、図3～6に示されている。図3に、一般的に40で示される編まれた自己拡張性ステントが示されている。図3から明らかな如く、ステント40は円筒状構造を有している。前記ステントは編み機で製造されてよく、この場合、ステンレススチールモノフィラメントは、例えば0.08mmの厚さを有する多数のワイヤーからなる。図4

は、本発明で使用し得るまた別のステント構造50を示す。この型のステントの他の例は、アメリカ合衆国特許第4655771号；アメリカ合衆国特許第4732152号；アメリカ合衆国特許第4954126号及びアメリカ合衆国特許第5061275号の各明細書（これらは全て、参照として本文中に記載されている）に開示されている。

図5及び図6の如く、関節接合されたステント60は、三つのステントセグメント62及び二つの相互接続ヒンジ要素64を有することが示されている。ヒンジ64は、生物適合性スプリング材料から作られてよく、そして、

ステントセグメント62を形成する際に使用されるよりも小さい直径のものであってよい。ヒンジ64は、レーザー溶着技術又は抵抗溶着技術の何れかを使用して、各端部がステントセグメント62に溶着されている。ヒンジ64は、ステントセグメント62の同一側の両方に取り付けられていることが好ましい。図5に示されるステント60は、図6に示される如くスリーブ12と共に動脈66内に収納されてよく、そして図示の如く曲げられてよい。

他のステント構造及び材料は、当業者には明らかであろう。

コラーゲンスリーブはステントの両側を被覆するように作られてよく、その結果、ステント表面の内側と外側とは、全体的にコラーゲンにより取り囲まれている。

前記態様の一つの例は図7に示されており、これは、コラーゲン材料の内側スリーブ13を伴う通常10で示される管状ステントとコラーゲン材料の外側スリーブ12とからなり、これは、血管移植の目的のための一般的に15で示されたステント／スリーブ組み合わせ器具を提供する。幾つの場合には、特にステントが可変直径のステントである場合には、コラーゲンスリーブ13は、接着剤として機能するコラーゲンゲルのような適する手段により、ステントの内表面に結合されていることが好ましい。このようなゲルは、従来技術で知られている。

#### 実施例

#### 図7のスリーブステントの製造方法

1. S I Sシートは、空気乾燥された間に、約50%引き延ばされる。
2. 好ましい接着を保証するため縦ぎ目に沿って加湿しながら、乾燥S I Sシートは、膨張された標準血管形成バルーン上に被せられる。
3. 管状ステントは次いで、S I Sを覆って配置される。
4. S I Sの第二シートは、前記ステントの外側を覆って被せられる。このシートは、取り扱いを容易にするために、湿潤されていてよい。前記ステントの内側に存在するS I Sは、この被着操作も即座に行われるように、少量の蒸留水で湿潤されていてよい。
5. オープンセルフォームシーティング(Open cell foam sheeting)は次いで、コラーゲンの外側の第二層上に被せられ、次いで透析チューブが被せられる。この放射状の圧力は、コラーゲン層の間の連続的接触及び接着を保証する。
6. 全構成物は次いで、前記コラーゲンを湿潤するために、短時間水に浸漬される。
7. 全組み合わせ器具は次いで、約0.5～3時間、約40～70℃に加熱され、次いで室温に冷却される。この熱処理の目的は、コラーゲン層と一緒に結合させることである。化学架橋剤の使用が、所望により伴われてもよい。
8. 得られた器具は、透析チュービング後にバルーンか

ら開放され、次いでフォームが除去される。何らかの過剰のコラーゲン材料は、次いで被覆されたステントの端部から切除される。

注型又は成形された変形は、図8の如く製造されることが示されており、図8は円筒状成形型80を含み、成形型80の中に、円筒状ステント82が端部まで配置されている。多孔性コラーゲンのセットアップを容易にするために成形型を通して水の抜き出しを可能にするように、成形型80は多孔性(例えば、多孔性セラミック)であることが好ましいであろう。コラーゲンゲル溶液83は次いで、ステント82を取り巻く成形型80及びステント82の内側に注がれ、次いでセットアップが行われる。セットアップにおいて、コラーゲンが埋封されたステントは成形型から除去され、次いでステントを通る長手方向の開口を与えるために、長手方向の孔はステントの内側のコラーゲンを通して形成されてよい。他に

、同様に、本目的のために、マンドレル又は成形型の挿入も使用されてよい。

他の態様において、所望であれば、噴霧又は浸漬被覆又は電気泳動技術又は同種のものにより、コラーゲン材料が被覆されてよい。電気泳動技術は好ましい被覆技術であり、そして例えば、約3ボルトの電位で、カソードとして金属ステントを用いて、酢酸、アセトン、水及びコラーゲンからなる溶液中で行われてよい。この方法は、最新の電気めっきと幾つかの類似点を有しており、この

場合、正に帯電された金属イオンは、負に帯電されたカソードで、それらの相当する金属を減じられる。コラーゲンの場合、生物分子は酸性溶液に溶解され又は懸濁される。酸はプロテイン、コラーゲンに正電荷を与え、そして、それを電場に通ぶ。電源の負電極に金属を取り付け、次いで正電極及び負電極の両方を酸性コラーゲン溶液に浸漬することにより、コラーゲン層が負に帯電された表面上に形成されるであろう。この結果得られたものは、図19及び図20に示される型の被覆ステントであり、これは好ましくは、ステントの開口部と一緒に被膜に開口部を含むであろう。

#### 実施例

##### 電着によるコラーゲン被覆ステント (IV型)

A. シグマIV型ヒトコラーゲン (50 mg) の溶液を、水3 ml、酢酸1 ml 及びアセトン2 ml と共にポリエチレン管内に置いた。この混合物を、約3分間、高剪断混合することにより、粘稠溶液に均質化した。この溶液を水で希釈し、次いでコットンプラグを通して濾過した。気泡を除くために、この溶液を1時間放置した。

B. 円筒状容器をポリプロピレン以外で形成し、次いで上記で製造された溶液A, 1 ml を入れた。この溶液に、3ボルトに設定された可変電圧供給源の鉛負電極に接続されたニチノール基材を加えた。0.010インチ直径のワイヤーを用いて正電極を備え付け、これを前記基材から約4 mm離して置いた。電力供給を開始すると、各

電極の表面上にガス発生が即座に認められた。この状態を数分間保持し、次いで

コラーゲン容器から電極を除いた。ゲル状塊さえも前記基材上に認められ、これは幾つかの気泡を含んでいた。1ないし2分間放置すると気泡は消失し、次いで電極を再度、前記浴内に置いた。更に3分間処理後、基材を浴から抜き出し、そして乾燥させた。被膜は、目視観察により、連続的であることが判った。

他の被覆技術は、アメリカ合衆国特許第5275826号明細書（これは、参照として本文中に記載されている）に示されている。

図9の如く、血管移植の目的のために一般的に14で示されるステント／ライナー組み合わせ器具を提供するために、一般的に10で示される管状金属ステントは、その中に、一般的に12で示されるコラーゲン材料からなる管状ライナー又はライナースリーブを有している。

上記本文中に記載された如く、ステント10は、何れかの種類からなり、代表的には、例えばステンレススチール、ニチノール、超弾性合金及び他の金属のような金属又は適するポリマー又は何れかの他の適する材料からなり、そして固定直径又は可変直径であってよく、可変直径が一層好ましく、そして従来技術において良く知られている。前記出願の内容は、参照として本文中に記載されている。

上記本文中に記載された如く、コラーゲンライナー1

2はコラーゲン自身からなってもよく、又は、コラーゲンライナー12はステントに直接適用されてもよく、又は、ステントへの適用のために図10に示される如く、コラーゲンライナー12は12cとして支持体12d上に担持されてもよい。

コラーゲンライナーが、図10に示される如く一緒に結合された二つの異種材料からなる場合、コラーゲンライナーは二層構造として記載され得る。ステント中に配置される場合、層12cは、ステントの内表面に接触する層12dと共に管内に配置される。層12d（これは、このような配置においては、ステント内の開口部を通して血管壁と接触し得る）は、好ましくは強度が高く、そして、内管層12c自身が、負荷、移動及び拡張の容易さを保証するために必要な構造的強度を有することを可能にする。層12cは、例えば、5ないし200ミクロン

厚の範囲内のコラーゲン材料からなっていてよい。このような生物学的に誘導された材料は、不必要な組織が除去されたドナー源から得られてよく、そして、マンドレルの回りにそれを巻き付け次いで前記材料自身を結合させることによりチューブに形成され得る。ライナーの支持層12dを形成するために合成材料を使用し得るが、しかし、血管グラフト材料例えばPTFE、編まれたダクロン、ポリウレタン及び同種のものを使用してもよい。分解吸収性ポリマー（PLLA, PGA, PDLA, PHB, ポリ無水物）は、ライナー12の支持層12d

に対する別の選択である。これらの材料は、押出、溶媒注入、射出成形等、又は繊維への紡糸及び管状構造への紡織によりチューブに形成され得る。上述のポリマーのうちの一つからなるチューブは、不織繊維技術により構成されてもよい。

最内部又は内管側（すなわち、ライナーの層12c）は、支持層12dとは異なる機能に役立つ。内管表面又は層12cは、内皮細胞の成長のための基材、並びに治療薬のための受容体でなければならない。好ましい材料は、5〜200ミクロン厚の範囲内の腓側I型コラーゲン及び／又はボルシンIV型コラーゲンであるけれども、フィブリンも本目的のために使用し得る。高度に水和された材料、例えば架橋されたヒドロゲルは、ライナーの内管部分のための薬剤保持の必要性に合致し、これらの例は、ポリエーテル、ポリアルコール、ポリピロリドン、ポリペプチド、ポリ酸及び同種のものである。層12は、薬剤保持性で、イオン性又は共有結合性の分子を有する上記材料の混合物であってもよい。このような分子の一つはプロタミン（これは効果的に、イオンのヘパリンに結合する）であろう。前記ポリマーは、成長因子（例えば、内皮形成を促進するRGDペプチド）を用いて処理されてもよい。薬剤配合の好ましい方法は、治療薬の溶液の調製及び該溶液を用いてスリーブの脱水された内管側を湿潤させることを含むであろう。担体溶媒の蒸発につれて、前記薬剤はマトリックス（これは、ライナー

の内層、すなわち層12c）内に残るであろう。本器具は、溶液中の薬剤を吸い上げ、次いで移植においてステントから前記薬剤を溶出するための吸収体として機能し得る。

用語“コラーゲン”又は“コラーゲン材料”は、スモール インテスチン サブムコサ (Small Intestine Submucosa) (SIS) [これは、単独で又は、I型などの他のコラーゲン材料と組み合わせて、本発明において特別な用途を有する] として記載された材料を含むものであるとも理解すべきであろう。SISは二層構造からなり、ここで、一層は主に(緻密層)IV型であり、そして第二層はI型(筋層粘膜)とIII型材料との混合物である。これは、アメリカ合衆国特許第4902508号;第4956178号及び第5281422号(これは全て、参照として本文中に記載されている)の各明細書に詳細に記載されている。本発明の好ましい態様で使用される場合のSISの内管側は、主にIV型コラーゲン材料である。

他のコラーゲン材料と一緒に用いる場合には、SISはここで、図10に示される層12dのような支持層を伴って又は伴わずに、使用されてよい。図10に示されるように、支持層12cをI型コラーゲンからなる層12dと組み合わせて使用してもよい。SISは、それ自身多層構造であるので、支持層無しで好適に機能する。

また別の態様において、図11に模式的に示される如

く、受容体構造を有するワンウェイフロー構造(one-way flow)を提供するために、SIS層はI型層と組み合わせられてよい。この配置において、円筒状ワイヤーメッシュステント10は、一般的に12で示される、二つの層12cと12dとからなる管状二層ライナーを保持する。層12cはステント10の内表面と接触し、そしてI型コラーゲン材料であり、そして受容体として機能し、薬剤又は同種のものを保持してよい。内管層12dはSIS材料であり、そしてステント10の内管層12dを通して層12cからステントの内管側へ薬剤を流すが、しかし、前記ステントの内側から層12cへの流動を許容しないために、固有に機能する。

前記図11配置の変形は、図12及び図13に示されている。図12において、ステント10は、図11に示される如く層12cと層12dとから形成された内側又は管内ライナー、並びに、主にステントの内管側への及び、移植された場

合に前記ステントが止まる表面へのワンウェイフローを行う同一の組み合わせの外側層を保持する。

図13において、ステント10は、不支持SIS材料と、図11及び図12に示される如く層12cと層12dとからなる内側ライナーとからなる外側層12を保持する。層12cは、先の図11及び図12に示される如く薬剤受容体として機能するI型材料である。層12dは、前記の如く、層12cからの薬剤及び同種のものに

対して、ワンウェイフロースルーとして機能するSISからなる。

上記本文中で指摘した如く、血管壁の細胞は、細胞外マトリックスを形成する幾つかの種類の高分子を合成し且つ分泌する。前記高分子の各々は、コンボジットを形成するために、複合混合物として混合されてよい。既に指摘したような前記材料は、一般的に“コラーゲン”として本文中に記載されている。

天然成分から作られたコラーゲンライナーの使用による主な結果は、内皮の細胞成長が、本質的に損傷されず且つ均一な天然表面上で起こるであろうということである。この点で、前記ライナーは生物学的保護を与える。

前記ライナーは、外側スリーブ配置への言及として上記されたような多くの同一の方法で、前記ステントに強固に取り付けられていてよい。

前記ライナーは、広汎な方法で、前記ステントに取り付けられていてよい。好ましい形態での取り付けの基本的な終点は、支持ステントフレーム構造が、実質的に（完全でなくても）、前記ライナーにより、血流から離されるステント器具を提供することである。この事は、ライナー12をステント10の内側寸法内に配置し、次いで、図14に16で示される如く、前記ステントの端部にわたって前記ライナーをきっちり折り曲げて止めることにより達成され得る。これは、特に好ましい配置である。カフ16は、外側スリーブの下又は上の何れかであ

ってよい。カフ16は、一方のカフを他方のカフに縫合して、前記ステントに縫合されていてもよいし、又は他に、前記ステントに若しくは前記ライナー自身に結合されていてもよい。コラーゲン材料は、局所的な加熱又は加圧の適用により

、又は、にかわ様に作用するコラーゲン材料の濃厚溶液の適用により、溶着されてよい。

前記ライナーは、ガーゼ（図示せず）の使用により、前記ステントに取り付けられてよい。前記ガーゼ（又は材料の小片）は、前記ステントの外側に配置することができる。前記ライナーは（これは、前記ステントの内管又は内部の表面上に存在する）、種々の方法で、前記ガーゼに結合されていてよい。それらの中でも、縫合、にかわ止め及び熱溶着が挙げられる。ライナーと外側スリーブとの組み合わせ器具の場合には、前記取り付け手段は好適に使用され得る。

前記ライナーは、幾つかの方法で前記ステントに配置され得る。前記ステントは多孔性又は穿孔されて形成され得、それ故、コラーゲンスリーブのためのマンドレルを形成するように前記ライナー材料を機能させることができる。コラーゲンはステント上に沈殿されてもよい。この方法は、コラーゲン溶液中でステントが加熱されることを必要とするであろう。コラーゲンはステントの表面上にマトリックスを形成し、次いで、好ましくアニーリングされた場合には、コラーゲンは、細胞の付着及び成長のために役立つ、腓側の良く組織化された構造を呈

する。

図15には、コラーゲン12が図8に関して記載された方法と同様の方法でステント10の内側に注型されるという技術が示されている。セットアップにおいて、注型コラーゲンのライナーを有するステントは成型型から除去され、次いでコラーゲンを通る長手方向の開口部を与えるために、コラーゲンを通して孔が形成される。他に、マンドレル又は埋め込みインサート（図示せず）が本目的のために使用されてもよい。ステントが穿孔されるか又は同種の処置をされる場合には、孔も、ステント壁を通してコラーゲンに形成されてよい。

前記ライナーは、ステントに取り込み得る何れかの幾つかのデザイン特徴を持たせて、前記ステントに取り付けられ得る。前記ステントにフック、又は他の同様な全体的特徴（図示せず）を与えることにより、前記スリーブは前記ステントに容易に取り付けることができる。前記スリーブ材料はこのような安定材上に止められ得、それ故、スリーブを守る。適当な大きさのフックを用いても、前記コ

ラーゲン材料は穿孔され得ないが、しかし、むしろ全体的特徴を保持して埋封される。

前述の如く、本発明は、一態様において、コラーゲンライナー材料がステントの内部及び／又は外部に配置され、その結果、血栓形成が減少され、且つ適する薬剤がコラーゲン内に含まれる場合には、治療的に血管を処理するステントを提供する。

層として本文中に記載されたコラーゲン材料は、ステントに接続された又はステント上に付着された（例えば、被膜として）シート形状であってよいということが理解されるべきである。

それ故、コラーゲン材料は、所望であれば、噴霧又は浸漬被覆又は電着又は同種のものにより、ステント表面上に被覆されてよく、或いは、上記の他の方法で、ステント表面上に取り付けられてよい。このような被膜は、約1〜50ミクロン厚であろう。被覆されたステントは図19に示されており、これは図示の如く穿孔されていることが好ましいであろう。

コラーゲン被覆ステントは、コラーゲン被膜の上に位置する又はコラーゲン被膜の下に位置するコラーゲンスリーブを有してもよい。例えば、図1に示される如く、相互一致させて、ステントをコラーゲンスリーブ内に配置してもよい。ステントの内側は次いでコラーゲンで被覆されてよく、その結果、ステントと内側スリーブとは被覆され且つ一体に結合される。前記配置においては、スリーブはSISであり、且つ被膜はI型又はIV型であることが好ましいであろう。図1ないし3に示されるような開口部材ステントの場合には、コラーゲンスリーブをステントを覆って又はステントの内部に配置して、又はその両方を行い、次いで、被膜に対してスリーブ及び／又はライナーを熱結合させることにより、コラーゲンでステントストラットを被覆することが可能である。こ

の事は、IV型コラーゲン、とりわけSISを用いて、又はフィブリンを用いて行われることが好ましい。

幾つかの用途においては、ステント／コラーゲン壁を通る流体の移動のために

、コラーゲン内に貫通孔を含むことが望ましい。このような一配置は、ステントであって、通常、その構造において開口部を有し又は貫通孔を有し、且つ貫通孔はコラーゲンライナーに容易に形成され得、貫通孔はステント開口部を通過して伸びているステントとして容易に得られる。直径約10～60ミクロンのコラーゲンライナー内の貫通孔は、満足できることが判った。貫通孔の分布は、例えば30～60ミクロン間隙のように、一様に間隙を設けられていてよく、そしてライナー表面積の約半分を占めていてよい。これは勿論変化してよい。

最後に、コラーゲンがステント又は該ステントに挿入されたチューブの回りに巻き付けられているシートの形状で使用する場合に、ステント上にコラーゲンを配置するための好ましい配向が存在する。シートコラーゲンは延伸するが、しかし、シートコラーゲンの延伸性は主に単一方向性であるということが発見された。それ故、延伸の殆どは、シート内の一主方向で示される。これは、通常矢印の方向において、代表的には僅かに延伸するか又は全く延伸しないコラーゲンのシート110に対する図16中の平行矢印100により模式的に示される。

コラーゲンシートは、拡張及び／又は収縮するステン

ト上のスリーブ又はライナーとして使用される場合、コラーゲンシートが“偏り”を有してステントに接続されている場合を伴うことが一層好ましいことが発見された。この事は、図17及び図18を参照することにより、一層詳しく説明されるであろう。コラーゲンシート110aの一片が、図17に示される配向のシート110から取り出される場合、矢印100により示された延伸方向はシート110aに対して偏りを有することが判る。本例の場合は、偏りはシート110aのエッジに対して45°である。図18に示される如く、シート110aが通常ステント120に対して配向されている場合（すなわち、シート110aのエッジは通常、ステント120の長手寸法に相当する）には、スリーブを形成するため又はライナーとしてステント120内に挿入のためにチューブに巻き上げる（図18において、112で示される方向で）ためにシート110aがステント120の回りに巻き付けられる場合、シート110aの延伸性はステント120の長手寸法に対して偏りを有するであろう（本例では、偏りは45°であり、こ

れは好ましい偏りである)。偏りの他の程度も許容され得るが、しかし、45°が好ましい。

先の記載から、ステントに起こる直径及び長さの両方の寸法変化に応じて、このような一配置は、縫合における破壊を生じることなく及び材料の滴りを生じることなく、両方向に寸法が変化するコラーゲンスリーブ及びコ

ラーゲンライナーを収納することが好ましいということが判る。

本発明において使用するためのステントの好ましい型の一つは、1994年5月19日に提出された関連出願第08/246320号明細書(この全内容は、参照として本文中に記載されている)に開示された型のうちの一つである。

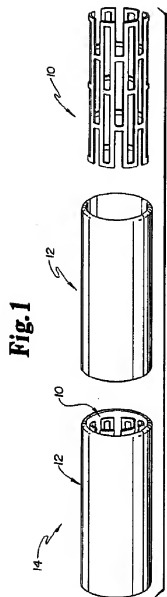
図19及び図20には、一般的に140で示される被覆ステントが示されており、コラーゲン被膜142は、図20に最も良く示されている。被膜142は、ステントの内表面及び外表面の両方に示されているけれども、被膜142は勿論、何れかの上にあってもよい。

上記の事柄から、本発明は、コラーゲン材料が、ステントと血管壁との間に配置され、その結果、血栓形成が減少され、コラーゲン内に適する薬剤が含まれる場合には、治療的に処理される移植ステントの処理方法も提供するということが判る。

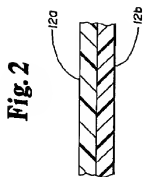
上記の実施例及び開示は、説明することを意図するものであり、そして網羅的なものではない。これらの実施例及び記載は、当業者によくの変形及び変法を示唆するであろう。全ての前記変形及び変法は、本書に添付された請求の範囲内に含まれることが意図されている。当業者は、本文中に記載された特定の態様に対する他の等価な態様を認識するであろうし、該等価な態様も、本書に添付された請求の範囲により示されることが意図されて

いる。

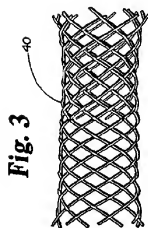
【図1】



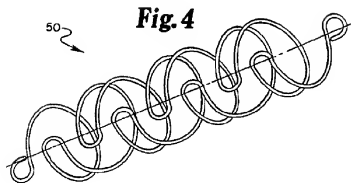
【図2】



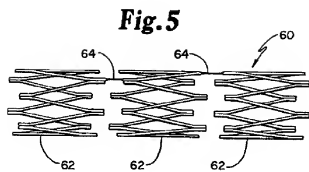
【図3】



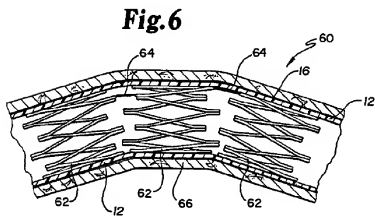
【図4】



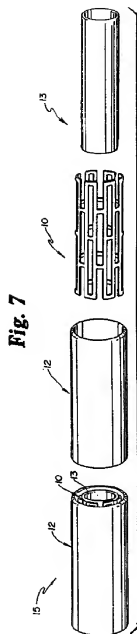
【図5】



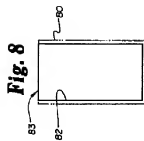
【図6】



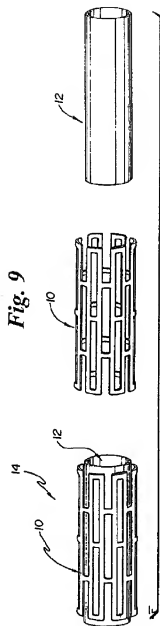
【図7】



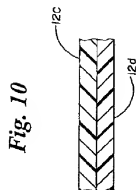
【図8】



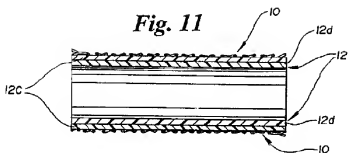
【図9】



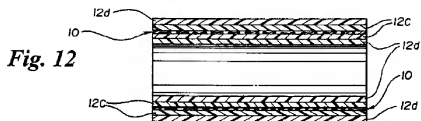
【図10】



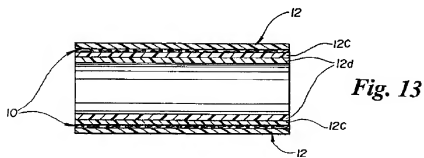
【図11】



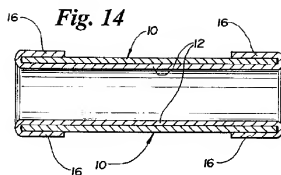
【図12】



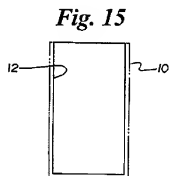
【図13】



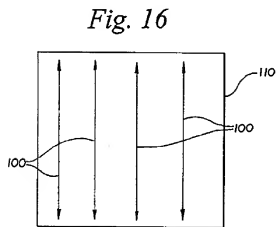
【図14】



【図15】

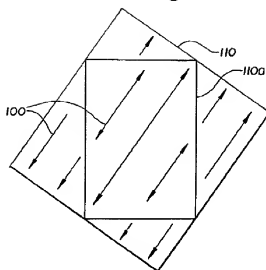


【図16】



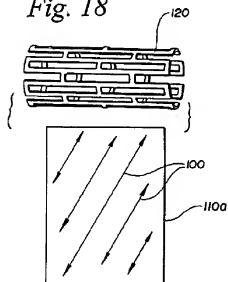
【図17】

Fig. 17

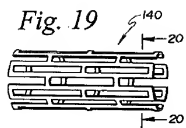


【図18】

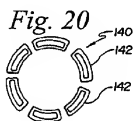
Fig. 18



【図19】



【図20】



【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1996年7月9日

【補正内容】

請求の範囲の補正

(1) 特許法第184条の5第1項の規定による書面に添付した請求の範囲の翻訳文を別紙の通り補正する。

請求の範囲

1. 組み合わせ器具であつて、拡張性支持フレーム構造からなり、該拡張性支持フレーム構造はステントとコラーゲン材料の被覆スリーブとからなり、支持フレーム構造と被覆スリーブとは実質的に同一長さで且つ実質的に重なり合っている血管プロテーゼ。

3. コラーゲン材料がシート形状であり且つコラーゲンのストレッチ性がステントの長手寸法に対して偏りを有するように、ステントの長手寸法に対して配向されている請求項1記載の組み合わせ器具。

4. コラーゲン材料がステントの内側及び外側を被覆している請求項1記載の組み合わせ器具。

5. コラーゲンが外側スリーブ及び内側スリーブの形状である請求項4記載の組み合わせ器具。

6. コラーゲン材料がコラーゲン自体からなる請求項1記載の組み合わせ器具。

7. コラーゲン材料が支持体上のコラーゲンからなる請求項1記載の組み合わせ器具。

8. 支持体が織布からなる請求項7記載の組み合わせ器具。

9. フレーム構造が固定直径のステントである請求項1記載の組み合わせ器具。

10. フレーム構造が可変直径のステントである請求項1記載の組み合わせ器具。

11. ステントが自己拡張型である請求項10記載の組み合わせ器具。

12. スリーブが弾性を有する請求項1記載の組み合わせ器具。

13. スリーブが少なくとも移植前にはフレーム構造に対して大きく寸法決められている請求項1記載の組み合わせ器具。

14. 移植血管拡張性ステントとコラーゲン材料の層との組み合わせ器具であって、コラーゲン材料の層はステントと実質的に同一長さで且つ実質的に重なり合っており、そしてコラーゲン材料の層はステントと血管壁との間に配置される組み合わせ器具。

15. コラーゲン材料がステントを覆うスリーブの形状である請求項14記載の組み合わせ器具。

16. コラーゲンが添加剤を含む請求項1記載の組み合わせ器具。

17. 添加剤がヘパリンである請求項16記載の組み合わせ器具。

18. 組み合わせ器具であって、コラーゲン材料で被覆された拡張性ステント。

19. 組み合わせ器具であって、コラーゲン材料中に埋封された拡張性ステント。

。

20. コラーゲン材料が、体管の内壁と拡張性ステントとの間に挟持させるために体管の内壁に対して置かれ、ステントとコラーゲン材料とは実質的に同一長さで且つ

実質的に重なり合う体管の内壁の処理方法。

21. コラーゲン材料が薬剤を含む請求項20記載の方法。

22. 組み合わせ器具であって、通常、円筒状の拡張性支持ステントと内側管腔ライナーとからなる血管プロテーゼ。

23. 内側管腔ライナーがコラーゲンからなる請求項22記載の組み合わせ器具。

。

24. コラーゲン材料がシート形状であり且つコラーゲン材料のストレッチ性がステントの長手寸法に対して偏りを有するように、ステントの長手寸法に対して配向されている請求項23記載の組み合わせ器具。

25. コラーゲン材料が二層配置からなる請求項22記載の組み合わせ器具。

26. 二層のうちの一層がポリマー状材料である請求項25記載の組み合わせ器具。

27. ステントが固定直径のステントである請求項22記載の組み合わせ器具。  
28. ステントが可変直径のステントである請求項22記載の組み合わせ器具。  
29. ステントが自己拡張型ステントである請求項28記載の組み合わせ器具。  
30. 内側管腔ライナーが、ステントの両端と重なり合う何れかの端部にカフを有する請求項22記載の組み合わせ器具。

31. コラーゲン材料が添加剤を含む請求項22記載の組み合わせ器具。  
32. 添加剤がヘパリンである請求項31記載の組み合わせ器具。  
33. ステントが壁開口部を有し且つ内側管腔ライナーが穿孔されている請求項22記載の組み合わせ器具。  
34. 貫通孔が直径約10～60ミクロンである請求項33記載の組み合わせ器具。  
35. 二層ライナーがコラーゲン材料少なくとも二種からなる請求項26記載の組み合わせ器具。  
36. コラーゲン材料がI型層及びIV型層を含む請求項35記載の組み合わせ器具。  
37. IV型がSISである請求項36記載の組み合わせ器具。  
38. IV型が最深部層であり且つI型層が薬剤を含む請求項37記載の組み合わせ器具。  
39. ステントの外側にI型及びIV型のコラーゲン材料の多層配置を含む請求項1記載の組み合わせ器具。  
40. IV型が最外部層である請求項39記載の組み合わせ器具。  
41. IV型がSISである請求項40記載の組み合わせ器具。  
42. ステントの外側にSISコラーゲン材料を含む請求項22記載の組み合わせ器具。  
43. 組み合わせ器具であって、拡張性ステントと該ス

テント上に配置されたSISコラーゲン材料の内層及び外層とからなる血管プロテーゼ。

44. 組み合わせ器具であって、コラーゲン材料で被覆され、減縮された円筒状部位及び拡張された部位を有する拡張性支持フレーム構造と該拡張性支持フレーム構造を覆うコラーゲンスリーブとからなる血管プロテーゼ。

45. 組み合わせ器具であって、減縮された円筒状部位及び拡張された円筒状部位を有する拡張性支持フレーム構造と該拡張性支持フレーム構造の表面の少なくとも一部を覆うコラーゲン材料とからなる血管プロテーゼ。

46. 拡張性支持フレーム構造が自己拡張型ステントからなる請求項45記載の組み合わせ器具。

47. 組み合わせ器具であって、拡張性ステント、該拡張性ステント上のコラーゲン被膜及び該拡張性ステントの外側のコラーゲンスリーブからなる血管プロテーゼ。

48. コラーゲンスリーブがSISであり且つコラーゲン被膜がI型又はIV型である請求項47記載の組み合わせ器具。

49. 開口フレーム構造を覆うコラーゲン被膜を含む開口フレーム構造からなる拡張性ステント。

50. 開口フレーム構造がコラーゲンで被覆された相互接続ストラットのネットワークからなる請求項49記載のステント。

51. 開口フレーム構造がワイヤーネットワークからなり、該ワイヤーがコラーゲンで被覆されている請求項4

9記載のステント。

52. 通常、コラーゲン材料で被覆された円筒状のボディからなり且つコラーゲン材料の被覆スリーブを有する拡張性ステント。

53. コラーゲン被膜がIV型及びI型からなる群から選択される請求項52記載の拡張性ステント。

54. コラーゲンスリーブがIV型からなる請求項53記載の拡張性ステント。

55. 電着による金属表面へのコラーゲン被膜の付着方法。

56. 金属表面がアノード/カソード・バリ(anode/cathode pari)におけるカソードとして機能し且つコラーゲンを含む水性電解質溶液に浸漬され、次いで金属

表面上への溶液からのコラーゲンの電着を十分に維持するために、アノードとカソードとの間に電位が印加される請求項55記載の方法。

57. カソードがステントである請求項56記載の方法。

58. 電位が約3ボルトである請求項56記載の方法。

59. 水性電解質溶液溶液が酢酸と水とからなる請求項56記載の方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 95/05147
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61F2/06 A61L31/00 A61L27/00 C25D9/00 C25D13/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Maximum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61F A61L C25D		
Documentation searched other than maximum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 493 788 (MUDR. MILAN KRAJICEK CSC.) 8 July 1992	1-9, 14-27, 31, 32, 44, 45, 47, 49, 52 30, 33-35
Y	see the whole document ---	
Y	WO,A,93 20757 (BAXTER INTERNATIONAL) 28 October 1993 see page 3, line 8 - line 13; figure 3	30
Y	US,A,5 100 429 (SINOFSKY ET AL.) 31 March 1992 see claims ---	33-35
A	GB,A,2 187 463 (NEADOX MEDICAL INC.) 9 September 1987 ---	1
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> X	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> X Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is used to establish the publication date of another claim or other special reason (see guidelines)</p> <p>"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document members of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 14 December 1995		Date of mailing of the international search report 17 01 96
Name and mailing address of the ISA, European Patent Office, P.O. Box 5315 Patenzentrum 1 NL - 2200 AV Rijswijk Tel. (+31-70) 345-3000, Tx. 31 451 rpo nl. Fax (+31-70) 346-3016		Authorized officer Sánchez y Sánchez, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	Search No.
PCT/US 95/05147	

## CITATIONS OF DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
X	US,A,5 131 907 (WILLIAMS ET AL.) 21 July 1992 see the whole document ---	1,14,18, 22, 43-45,47
A	WO,A,93 06792 (SCIMED LIFE SYSTEMS INC.) 15 April 1993 see page 18, line 24 - page 23, line 2 ---	1
A	WO,A,82 01647 (KASTER) 27 May 1982 see abstract ---	1
A	US,A,4 591 456 (HUC ET AL.) 27 May 1986 ---	
A	US,A,5 131 908 (DAEDIK ET AL.) 21 July 1992 ---	
A	EP,A,0 150 608 (SHILEY INC.) 7 August 1985 ---	
X	US,A,4 378 017 (KOSUGI ET AL.) 29 March 1983 see column 1, line 15 - line 21; example 1 ---	55-59
X	US,A,3 892 648 (PHILLIPS ET AL.) 1 July 1975 ---	55,56, 58,59 57
A	see the whole document ---	
X	US,A,3 758 396 (VIETH ET AL.) 11 September 1973 see column 2, line 49 - column 6, line 42 ---	55,56, 58,59

From PCT/ISA,210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No.

PCT/US 95/05147

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos. \_\_\_\_\_  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos. \_\_\_\_\_  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. \_\_\_\_\_  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

The International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims : 1-54 A collagen applied vascular stent.
2. Claims : 55-59 A method of depositing collagen coatings on a metal substrate by electrodeposition.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. \_\_\_\_\_.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. \_\_\_\_\_.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International/  
PCT/US 95/05147

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0493788	08-07-92	JP-A- 5344988	27-12-93
WO-A-9320757	28-10-93	CA-A- 2118395 EP-A- 0637224 JP-T- 7505803	28-10-93 08-02-95 29-06-95
US-A-5100429	31-03-92	NONE	
GB-A-2187463	09-09-87	AU-B- 577826 AU-B- 3819585 BE-A- 901610 CA-A- 1264207 CH-A- 670379 DE-A- 3503127 DE-A- 3546875 FR-A- 2558719 GB-A, B 2153685 JP-B- 6036818 JP-A- 60203264 NL-A- 8500240 SE-B- 464059 SE-A- 8500421 US-A- 4842575 US-A- 5108424	06-10-88 08-08-85 17-05-85 09-01-90 15-06-89 01-08-85 29-04-93 02-08-85 29-08-85 18-05-94 14-10-85 16-08-85 04-03-91 02-09-85 27-06-89 28-04-92
US-A-5131907	21-07-92	AT-T- 113850 AU-B- 590573 AU-B- 5830586 CA-A- 1293700 DE-D- 3650134 DE-T- 3650134 EP-A- 0206025 EP-A- 0518389 US-A- 5194373	15-11-94 09-11-89 11-12-86 31-12-91 15-12-84 22-06-95 30-12-86 16-12-92 16-03-93
WO-A-9306792	15-04-93	US-A- 5464450	07-11-95
WO-A-8201547	27-05-82	AU-B- 7890981 EP-A- 0364534 US-A- 4441215	07-06-82 17-11-82 10-04-84

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(Information on patent family members)

International location No

PCT/US 95/05147

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4591456	27-05-86	NONE	
US-A-5131908	21-07-92	US-A- 4990131	05-02-91
EP-A-0150608	07-08-85	US-A- 4629459	16-12-86
		AU-B- 566778	29-10-87
		AU-B- 3717884	04-07-85
		CA-A- 1229202	17-11-87
		DE-A- 3471879	14-07-88
		JP-C- 1504264	28-06-89
		JP-A- 60158859	20-08-85
		JP-B- 63052899	20-10-88
US-A-4378017	29-03-83	JP-C- 1482767	27-02-89
		JP-A- 56131639	15-10-81
		JP-B- 62047213	07-10-87
		JP-C- 1482768	27-02-89
		JP-A- 56133344	19-10-81
		JP-B- 62047214	07-10-87
		AU-B- 535551	29-03-84
		AU-B- 6852181	24-09-81
		CA-A- 1147507	07-06-83
		EP-A, B 0038628	28-10-81
US-A-3892648	01-07-75	NONE	
US-A-3758396	11-09-73	NONE	

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), CA, JP

(72)発明者 バーマイスター, ボール エイチ,  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55311, メー  
ブル グローブ, カーレス ロード ノー  
ス 8554